



Filed: 2/27/89

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT CONFÉDÉRATION SUISSE CONFEDERAZIONE SVIZZERA



Bescheinigung

Attestation

Attestazione

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein.*

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein * spécifiée à la page suivante.

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein * specificata nella pagina seguente.

Bern, 25. Sep. 1987

Bundesamt für geistiges Eigentum
Office fédéral de la propriété intellectuelle
Ufficio federale della proprietà intellettuale

Der Sektionschef / Le chef de section / Il capo di sezione

Grünig

* Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

* La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

* La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Erklärung Für Patentanmeldungen
Mit Vollmacht

Als nachstehend benannter Erfinder erkläre ich hiermit an Eides Statt: dass mein Wohnsitz, meine Postanschrift, und meine Staatsangehörigkeit den im Nachstehenden nach meinem Namen aufgeführten Angaben entsprechen, dass ich nach bestem Wissen der ursprüngliche, erste und alleinige Erfinder (falls nur ein Name angegeben ist) oder ein ursprünglicher und erster Miterfinder (falls nachstehend mehrere Namen aufgeführt sind) des beanspruchten Gegenstandes bin, für den ein Patent beantragt wird für die Erfindung mit dem Titel:

Novel substituted alkanediphosphonic acids

deren Beschreibung
(zutreffendes ankreuzen)

[X] hier angeheftet ist/is attached thereto

[] eingereicht wurde am/was filed on

unter der Anmeldungsnummer/as application Serial No.

unter der internationalen Anmeldungsnummer/as
international application No.

und geändert wurde am/and was amended on
(falls tatsächlich geändert)/(if applicable)

Ich erkläre hiermit, dass ich den Inhalt der obigen Patentanmeldung einschliesslich der Ansprüche - ggf. mit den oben erwähnten Änderungen - durchgesehen habe und verstehe. Ich anerkenne meine Pflicht zur Offenbarung irgendwelcher Informationen, die für die Prüfung der vorliegenden Anmeldung gemäss § 1.56(a), Titel 37 der Sammlung der Bundesverordnungen (Code of Federal Regulations) von Belang sind. Ich beanspruche hiermit ausländische Prioritätsrechte gemäss § 119, Titel 35 des Gesetzbuchs der Vereinigten Staaten (United States Code) aus allen unten angegebenen Auslandsanmeldungen für ein Patent oder einen Erfinderschein, und habe auch alle Auslandsanmeldungen für ein Patent oder einen Erfinderschein nachstehend aufgeführt, welche sich auf den vorliegenden Gegenstand beziehen und die ein Anmelde datum haben, das vor dem Anmelde datum der Anmeldung liegt, aus der eine Priorität beansprucht wird.

Declaration and Power of Attorney
For Patent Application

As a below named inventor, I hereby declare that: My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name, I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled

the specification of which
(check one)

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above. I acknowledge the duty to disclose information which is material to the examination of this application in accordance with Title 37, Code of Federal Regulations, § 1.56(a). I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, § 119 of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate relating to this subject matter having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

Frühere ausländische Anmeldungen/
Prior Foreign applications

Land/ Country	Nummer/ Number	Tag/Monat/Jahr eingereicht/ Day/Month/Year/Filed	Prioritäts- beanspruchung Priority Claimed
Switzerland	4666/86-0	21.11.86	JA YES <input checked="" type="checkbox"/> NEIN NO _____
			JA YES _____ NEIN NO _____
			JA YES _____ NEIN NO _____
			JA YES _____ NEIN NO _____

Ich beanspruche hiermit die Rechte gemäss § 120, Titel 35 des Gesetzbuchs der Vereinigten Staaten (United States Code) aus allen unten aufgeführten Anmeldungen und, falls nicht der Gegenstand eines jeden Anspruchs der vorliegenden Anmeldung in (einer) der früheren amerikanischen Patentanmeldung(en) gemäss dem ersten Abschnitt von § 112, Titel 35 des Gesetzbuchs der Vereinigten Staaten (United States Code) offenbart ist, erkenne ich gemäss § 1.56(a), Titel 37 der Sammlung der Bundesverordnungen (Code of Federal Regulations) meine Pflicht zur Offenbarung von Informationen an, die zwischen dem Anmelde datum der früheren Anmeldung(en) und dem nationalen oder PCT internationalen Anmelde datum der vorliegenden Anmeldung bekannt geworden sind.

Frühere US-Patentanmeldungen/Prior US applications:

Anmeldenummer/ Application Serial No.	Anmelde datum/ Filing Date	Status
120,284	13.11.87	[] patentiert/ [x] anhängig/ [] aufgegeben/ patented pending abandoned
_____	_____	[] patentiert/ [] anhängig/ [] aufgegeben/ patented pending abandoned
_____	_____	[] patentiert/ [] anhängig/ [] aufgegeben/ patented pending abandoned
_____	_____	[] patentiert/ [] anhängig/ [] aufgegeben/ patented pending abandoned

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, § 120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, § 112, I acknowledge the duty to disclose material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, § 1.56(a) which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

Ich erkläre hiermit, dass alle von mir in der vorliegenden Erklärung gemachten Angaben nach meinem besten Wissen und Gewissen der vollen Wahrheit entsprechen, und dass ich diese eidesstattliche Erklärung in Kenntnis dessen abgebe, dass wissentlich und vorsätzlich falsche Angaben gemäss Paragraph 1001 des Titels 18 des Gesetzbuchs der Vereinigten Staaten von Amerika (United States Code) mit Geldstrafe belegt und/oder mit Gefängnis bestraft werden können, und dass derartig wissentlich und vorsätzlich falsche Angaben die Gültigkeit der vorliegenden Patentanmeldung oder eines darauf erteilten Patentes gefährden können.

VERTRETERVOLLMACHT: Als benannter Erfinder beauftrage ich hiermit den nachstehend benannten Patentanwalt (oder die nachstehend benannten Patentanwälte) und/oder Patent-Agents mit der Verfolgung der vorliegenden Patentanmeldung sowie mit der Abwicklung aller verbundenen Geschäfte vor dem Patent- und Warenzeichenamt:

Karl F. Jorda (Reg. No. 19,704), Harry Falber (Reg. No. 24,612), Edward McC. Roberts (Reg. No. 25,106), Luther A.R. Hall (Reg. No. 27,337), Norbert Gruenfeld (Reg. No. 30,061), Irving M. Fishman (Reg. No. 30,258), JoAnn Villamizar (Reg. No. 30,598) and Kevin T. Mansfield (Reg. No. 31,635). *(Handwritten signature)*

Bitte alle Telephongespräche an

Address all telephone calls to

Irving M. Fishman

richten unter Rufnummer/at telephone no. (914) 347-4700

Postzustellanschrift:

Karl F. Jorda, 444, Saw Mill River Road, Ardsley, New York 10502. *(Handwritten signature)*

Address all correspondence to:

Voller Name des einzigen Erfinders oder ersten Miterfinders/

Full name of sole or first joint inventor

Unterschrift des Erfinders/
Inventor's signature

Knut A. Jaeggi

Datum/Date

22.2.89

Wohnsitz/Residence

General Guisan-Strasse 44
4054 Basle, Switzerland

CHY

Staatsangehörigkeit/
Citizenship

Switzerland

Postanschrift/
Post office address

gleich wie oben/
same as above

Accepted by U.S.P.T.O. No. 1006

12.88

1306/3 J

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

POWER OF ATTORNEY: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith:

Voller Name des zweiten
Miterfinders, falls zutreffend/
Full name of second joint
inventor, if any

Leo Widler

Unterschrift des Erfinders/
Inventor's signature

 Datum/Date 22.2.89

Wohnsitz/Residence

Melchior-Berristrasse 11
4142 Münchenstein, Switzerland



Staatsangehörigkeit/
Citizenship

Switzerland

Postanschrift/
Post office address

gleich wie oben/
same as above

Voller Name des dritten
Miterfinders, falls zutreffend/
Full name of third joint
inventor, if any

Unterschrift des Erfinders/
Inventor's signature

Datum/Date

Wohnsitz/Residence

Staatsangehörigkeit/
Citizenship

gleich wie oben/
same as above

Voller Name des vierten
Miterfinders, falls zutreffend/
Full name of fourth joint
inventor, if any

Unterschrift des Erfinders/
Inventor's signature

Datum/Date

Wohnsitz/Residence

Staatsangehörigkeit/
Citizenship

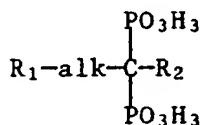
gleich wie oben/
same as above

CIBA-GEIGY AG
Basel (Schweiz)

4-16180
Schweiz

Neue substituierte Alkandiphosphonsäuren

Die Erfindung betrifft neue substituierte Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren der Formel



worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-substituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten gegebenenfalls benzo- oder cyclohexenokondensierten 5-gliedrigen, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2-N-Atome sowie 1 O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest darstellt, alk Niederalkylen bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihre Salze, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe.

Gegebenenfalls benzo- oder cyclohexenokondensierte 5-gliedrige, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2-N-Atome sowie 1 O- oder S-Atom aufweisende Heteroarylreste sind beispielsweise Imidazolyl, z.B. Imidazol-1-yl, -2-yl oder -4-yl, Pyrazolyl, z.B. Pyrazol-1-yl

oder -3-yl, Thiazolyl, z.B. Thiazol-2-yl oder -4-yl oder in zweiter Linie Oxazolyl, z.B. Oxazol-2-yl oder -4-yl, Isoxazolyl, z.B. Isoxazol-3-yl oder -4-yl, Triazolyl, z.B. 4H-1,2,4-Triazol-3-yl oder -4-yl oder 2H-1,2,3-Triazol-4-yl, Tetrazolyl, z.B. Tetrazol-5-yl, Thiadiazolyl, z.B. 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, Oxadiazolyl, z.B. 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, Benzimidazolyl, z.B. Benzimidazol-2-yl, Benzoxazolyl, z.B. Benzoxazol-2-yl, oder Benzthiazolyl, z.B. Benzthiazol-2-yl. Die genannten Reste können einen oder mehrere gleiche oder verschiedene, insbesondere einen der zwei gleichen oder verschiedenen, der eingangs genannten Substituenten aufweisen.

Nachstehend sind unter niederen Resten und Verbindungen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, insbesondere bis und mit 4, C-Atome aufweisen. Ferner haben die Allgemeinbegriffe beispielsweise folgende Bedeutungen:

Niederalkoxy ist beispielsweise Methoxy, Aethoxy, Propyloxy, Isopropoxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy oder Tertiärbutyloxy, Diniederalkylamino ist beispielsweise Di-C₁-C₄-Alkylamino, wie Dimethylamino, Diäthylamino, N-Aethyl-N-methyl-amino, Dipropylamino, N-Methyl-N-propylamino oder Dibutylamino.

Niederalkylthio ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylthio, wie Methylthio, Aethylthio, Propylthio oder Butylthio, ferner Iso-, Sekundär- oder Tertiärbutylthio.

Halogen ist beispielsweise Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom.

Niederalkylen ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylen, wie insbesondere Methylen, ferner Aethylen oder 1,3-Propylen.

Salze von Verbindungen der Formel I sind insbesondere deren Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen, wie nicht-toxische, von Metallen oder Gruppen Ia, Ib, IIa und IIb abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Natrium- oder Kaliumsalze, Erd-

alkalimetall-, insbesondere Calcium- oder Magnesiumsalze, Kupfer-, Aluminium- oder Zinksalze, ebenso Ammoniumsalze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder quaternären Ammoniumbasen, wie gegebenenfalls C-hydroxylierten aliphatischen Aminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, z.B. Methyl-, Aethyl-, Dimethyl- oder Diäthylamin, Mono-, Di- oder Tri-(hydroxyniederalkyl)-aminen, wie Aethanol-, Diäthanol- oder Triäthanolamin, Tris(hydroxymethyl)-amino-methan oder 2-Hydroxytertiärbutylamin, oder N-(Hydroxyniederalkyl)-N,N-diniederalkylaminen bzw. N-(Polyhydroxyniederalkyl)-N-niederalkylaminen, wie 2-(Dimethylamino)-äthanol oder D-Glucamin, oder quaternären aliphatischen Ammoniumhydroxiden, z.B. mit Tetra-butylammoniumhydroxid.

In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass die Verbindungen der Formel I in Form innerer Salze vorliegen können, sofern die Gruppe R₁ genügend basisch ist. Diese Verbindungen können dementsprechend auch durch Behandlung mit einer starken Protonensäure, wie mit einer Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure, z.B. Methan-oder p-Toluolsulfonsäure, oder Sulfaminsäure, z.B. N-Cyclohexylsulfaminsäure, in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine ausgeprägte regulierende Wirkung auf den Calcium-Stoffwechsel von Warmblütern. Insbesondere bewirken sie an der Ratte eine ausgeprägte Hemmung der Knochenresorption, die sich in der Versuchsanordnung gemäss Acta Endocrinol. 78, 613-24 (1975) sowohl anhand des PTH-induzierten Anstieges des Serumcalciumspiegels nach subcutaner Applikation in Dosen von etwa 0,01 bis etwa 1,0 mg/kg, als auch nach Gabe von Vitamin-D₃-metaboliten in Dosen von etwa 0,001 bis 1,0 mg/kg zeigt. Ebenso wird die durch Walker-256-Tumore induzierte Tumorhyperkalzämie nach peroraler Verabreichung von etwa 1,0 bis etwa 100 mg/kg gehemmt. Ferner zeigen sie in der Adjuvans-arthritis der Ratte in der Versuchsanordnung von N. Kaibara et al., J. Exp. Med. 159, 1388-96 (1984) in Dosen von etwa 0,01 bis

1,0 mg/kg s.c. eine deutliche Hemmung auf das Fortschreiten chronisch-arthritischer Prozesse. Sie sind deshalb vorzüglich geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für die Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden können. Günstig beeinflusst werden sowohl Erkrankungen, bei denen eine anomale Ablagerung schwerlöslicher Calciumsalze festzustellen ist, beispielsweise bei Calciumablagerungen in Blutgefäßen oder an prosthetischen Implantaten, wie solcher aus den Formenkreisen der Arthritis, z.B. Morbus Bechterew, der Neuritis, der Bursitis und der Tendinitis, der Fibrodysplasie, der Osteoarthrose oder der Arteriosklerose, als auch solche, bei denen eine anomale Auflösung harter Körpergewebe im Vordergrund steht, wie die hereditäre Hypophosphatasie, Osteoporeosen verschiedener Genese, morbus Paget und die Osteodystrophia fibrosa, ebenso durch Tumore ausgelöste osteolytische Prozesse.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenyl, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-mono- oder disubstituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten Imidazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrazolyl-, 2H-1,2,3- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Benzoxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl-, Benzthiazolyl- oder Thiadiazolylrest bedeutet, alk Niederalkylen bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihre Salze, insbesondere ihre inneren Salze und pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

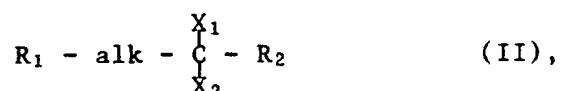
Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Phenyl, Hydroxy, Di-C₁-C₄-Alkylamino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, C₁-C₄-Alkylthio, wie Methylthio, und/oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, C-mono-

oder di-substituierten und/oder durch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl, wie Benzyl, N-substituierten Imidazolyl-, wie Imidazol-1-yl, -2-yl- oder 4-ylrest, 4H-1,2,4-Triazolyl-, wie 4H-1,2,4-Triazol-4-ylrest, Thiazolyl-, wie Thiazol-2-ylrest oder Benzimidazolyl-, wie Benzimidazol-2-ylrest bedeutet, C₁-C₄-Alkylen, wie Methylen, darstellt und R₂ insbesondere Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff oder Amino bedeutet, und ihre Salze, insbesondere ihre inneren Salze und pharmazeutisch verwendbaren Salze und Basen.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Salze, insbesondere ihre inneren Salze und pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft ferner ein auf an sich bekannten Methoden beruhendes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Dieses ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



worin X₁ eine funktionell abgewandelte und X₂ eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X₁ und gegebenenfalls X₂ in die freie Phosphonogruppe überführt oder

b) eine Verbindung der Formel



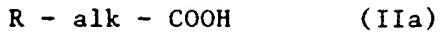
worin X₃ Carboxy oder Cyano bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umsetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel IV, worin X₃ Cyano ist, Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ Amino ist, und gewünschtenfalls eine erhaltene

Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Gemäss der Verfahrensvariante a) in Phosphono zu überführende funktionell abgewandelte Phosphonogruppen liegen beispielsweise in einer Esterform, insbesondere einer Diesterform der Formel $-P(=O)(OR)_2$ (IV) vor, worin OR beispielsweise Niederalkoxy oder eine gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Hydroxy substituierte Phenyloxygruppe bedeutet.

Die Ueberführung einer funktionell abgewandelten in die freie Phosphonogruppe erfolgt in üblicher Weise durch Hydrolyse, beispielsweise in Gegenwart einer Mineralsäure, wie Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder durch Umsetzung mit einem Triniederalkyl-halogensilan, z.B. mit Trimethyl-dichlorsilan oder insbesondere Trimethyl-jodsilan oder Trimethyl-bromsilan, vorzugsweise unter Kühlen, z.B. im Temperaturbereich von etwa 0° bis etwa 25°C.

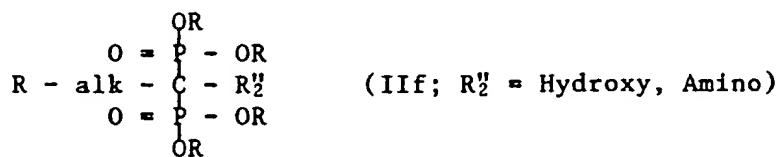
Die Ausgangsstoffe der Formel II, worin R₂ Hydroxy oder Amino ist, können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



oder vorzugsweise das Nitril oder Säurechlorid derselben mit einem entsprechenden Phosphorigsäuretriester der Formel P(OR)₃ (IIb), worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet, in Gegenwart eines Triniederalkylamins, z.B. Triethylamin, zu einer Verbindung der Formel



umsetzt und diese mit einem Phosphorigsäurediester der Formel H-P(=O)(OR)₂ (IIId) bzw. P(OH)(OR)₂ (IIe), worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet, in Gegenwart eines Diniederalkylamins, z.B. Diäthylamin, oder eines Alkalimetallniederalkanolats, z.B. Natrium-methylat, zur entsprechenden Verbindung der Formel



weiterumgesetzt.

Ausgangsstoffe II, worin R₂ Wasserstoff ist, werden beispielsweise erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



worin Y reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, insbesondere Halogen, wie Brom, bedeutet, in Gegenwart einer Metallbase, wie des Hydrides, eines Amides oder einer Kohlenwasserstoffverbindung eines Alkali-metalls, z.B. von Natriumhydrid, Natriumamid, Ditrimethylsilyl-natriumamid oder Butyllithium, mit einem Methandiphosphonsäureester, z.B. der Formel



umgesetzt, worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet.

Verbindungen II, worin R₂ Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, können beispielsweise ausgehend von den entsprechenden Verbin-dungen II, worin R₂ Wasserstoff darstellt, hergestellt werden, indem man diese mit einer starken Base, z.B. einer der vorstehend ge-

nannten Metallbasen, in das Carbeniatsalz überführt und dieses mit einem Niederalkylthioüberträger, beispielsweise einem Diniederalkyldisulfit oder einem Niederalkansulfonylchlorid, bzw. einem Halogenüberträger, beispielsweise einem Halogen, z.B. Chlor oder Brom, Chlorsäurefluorid (FCIO_3) oder dergl., weiterumgesetzt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid gemäss der Verfahrensvariante b) erfolgt in üblicher Weise, vorteilhaft unter Erwärmen, z.B. auf etwa 70° bis etwa 120°C , in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrachlorethan, Trichlorethan, Chlorbenzol, Chlortoluol oder Paraffinöl, und unter hydrolytischer Aufarbeitung.

Die Ausgangsstoffe der Formel III können, soweit sie nicht bekannt sind, beispielsweise hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel



mit einer starken Base; beispielsweise einer der unter der Verfahrensvariante a) genannten Metallbasen in das Carbeniatsalz überführt und dieses mit Kohlendioxid oder einem Halogencyan, wie Chlorcyan umgesetzt.

Verfahrensgemäss oder nach einem anderen an sich bekannten Verfahren erhaltene Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel I, worin R_2 Amino ist durch Behandlung mit salpetriger Säure in die entsprechenden Verbindungen I, worin R_2 Hydroxy ist, überführen. Die Behandlung mit salpetriger Säure erfolgt in üblicher Weise unter Freisetzung derselben in wässriger Lösung aus einem ihrer Salze, z.B. aus Natriumnitrit, durch Säurebehandlung, z.B. Einwirkung von Salzsäure,

wobei intermediär ein entsprechendes, instabiles Diazoniumsalz, z.B. -chlorid, gebildet wird, das unter Einführung der α -Hydroxygruppe Stickstoff abspaltet.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemisch derselben, z.B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome als reine optische Isomere, wie Antipoden oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzung eines sauren Endstoffes mit einer mit der racemischen Säure Salze bildenden optisch aktiven Base und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Erhaltene freie Verbindungen der Formel I einschliesslich ihrer inneren Salze der Formel I können durch partielle oder vollständige Neutralisation mit einer der eingangs genannten Basen in Basesalze überführt werden. In analoger Weise kann man auch Säureadditions-salze in die entsprechenden freien Verbindungen bzw. deren innere Salze überführen.

Umgekehrt kann man erhaltene freie Verbindungen der Formel I durch Behandlung mit einer der eingangs genannten Protonensäuren in Säureadditionssalze der Formel I" überführen.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einem sauren Reagens, wie einer Mineralsäure, bzw. einer Base, z.B. Alkalilauge.

Die Verbindungen einschliesslich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder das zur Krisallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn-und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindungen ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe und Verfahren zu deren Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten, welche Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen, und parenteralen Verabreichung, welche den pharmako-

logischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 30 bis 1000 mg, vorzugsweise etwa 100 bis 1000 mg, bzw. bei intravenöser Verabreichung etwa 1 bis 50 mg, vorzugsweise etwa 5 bis 30 mg. vorteilhaft in mehreren gleichen Teildosen verteilt, zu veranschlagen.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10 % bis etwa 80 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 60 % des Wirkstoffs. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosiseinheitsformen wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z.B. vom Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliessregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne

werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistanten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistanten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigefügt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Oelen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylen-glykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie

entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Oele, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Aethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhörende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und ihrer Salze, vorzugsweise zur Behandlung von Entzündungen, in erster Linie auf Störungen des Calciumstoffwechsels zurückzuführenden Ekrankungen, z.B. des rheumatischen Formenkreises, und besonders von Osteoporeosen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: 8,6 g (0,053 Mol) Imidazol-4-ylessigsäure-hydrochlorid werden mit 7,1 ml 85%-iger Phosphorsäure und 25 ml Chlorbenzol unter Röhren und Rückfluss auf 100° erhitzt. Dann werden bei 100° 13,9 ml Phosphortrichlorid zugetropft, wobei Gasentwicklung stattfindet. Das Reaktionsgemisch scheidet im Lauf von 30 Minuten eine dicke Masse ab. Man erhitzt noch 3 Stunden auf 100° und dekantiert dann das überstehende Chlorbenzol ab. Die zurückbleibende zähe Masse wird mit 40 ml 9-n Chlorwasserstoffsäure 3 Stunden unter Röhren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiß unter Kohlezusatz und verdünnt das Filtrat mit Aceton, wobei sich die rohe 2-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure abscheidet. Diese wird aus Wasser umkristallisiert, Smp. 238-240° (Zers.) (Ausbeute 41 % d. Th.)

Beispiel 2: 15,7 g (0,1 Mol) Benzimidazol-2-ylacetonitril werden mit 13,4 ml 85%-iger Phosphorsäure und 50 ml Chlorbenzol unter Röhren und Rückfluss auf 100° erhitzt. Dann werden 27 ml Phosphortrichlorid bei 100° zugetropft, wobei Gasentwicklung stattfindet. Das

Reaktionsgemisch scheidet im Lauf von 30 Minuten eine dicke Masse ab. Man erhitzt noch 3 Stunden auf 100° und dekantiert dann das überstehende Chlorbenzol ab. Die zurückbleibende zähe Masse wird mit 100 ml 9-n Chlorwasserstoffsäure 3 Stunden unter Röhren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiß unter Kohlezusatz und kühlt das Filtrat ab, wobei sich die 1-Amino-2-(benzimidazol-2-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure kristallin abscheidet. Smp. 290-292° (Zers.). (Ausbeute 8 % d. Th.)

Beispiel 3: 3,8 g (0,012 Mol) 1-Amino-2-(2-benzimidazolyl)-äthan-1,1-diphosphonsäure werden portionsweise in eine gekühlte Natriumnitritlösung eingetragen, die mit Salzsäure auf pH 2 eingestellt worden war. Anschliessend röhrt man 12 Stunden unter Eiskühlung, nutzt die erhaltene Suspension ab und wäscht den Niederschlag mit Wasser und Methanol. Man erhält so die 2-(2-Benzimidazolyl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure vom Smp. 212°C (Zers.) (Ausbeute 47 %).

Beispiel 4: In analoger Weise wie in Beispiel 1 erhält man ausgehend von jeweils 0,05 Mol
(1-Methylimidazol-2-yl)essigsäure;
(1-Benzylimidazol-2-yl)essigsäure;
(1-Methylimidazol-4-yl)essigsäure;
Imidazol-1-ylessigsäure bzw.
4H-1,2,4-Triazol-4-ylessigsäure
die folgenden Verbindungen:
2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure;
2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure;
2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure;
2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-bisphonsäure und
2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure
sowie deren Salze, z.B. Dinatriumsalze.

Beispiel 5: In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von jeweils 0,1 Mol
(1-Methylimidazol-4-yl)acetonitril bzw.

(1-Benzylimidazol-4-yl)acetonitril

auch

1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure und

1-Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure

sowie deren Salze, z.B. Dinatriumsalze.

Beispiel 6: In an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Umsetzung von 1-Methylimidazol-2-ylmethylbromid, Benzimidazol-2-ylmethylchlorid, p-Toluolsulfonsäure(imidazol-1-ylmethyl)ester, Imidazol-4-ylmethylchlorid bzw. Thiazolyl-2-ylmethylbromid mit Methandiphosphonsäuretetraethylester und Hydrolyse der primär erhaltenen Aethandiphosphonsäureester in Analogie zu Beispiel 1 oder 2, kann man ferner

2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure;

2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure;

2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure;

2-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure und

2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure

und deren Salze, z.B. Dinatriumsalze, herstellen.

Beispiel 7: Tabletten, enthaltend 25 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz, z.B. das Dinatriumsalz, davon, können folgendermassen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizenstärke	7,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung: Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der

Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend jeweils 25 mg einer anderen der in den Beispielen 1-6 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen und Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 8: Kautabletten, enthaltend 30 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz, z.B. das Dinitriumsalz davon, können z.B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung: (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	30,0 g
Mannit	267,0 g
Lactose	179,5 g
Talkum	20,0 g
Glycin	12,5 g
Stearinsäure	10,0 g
Saccharin	1,0 g
5 %-ige Gelatinelösung	q.s.

Herstellung: Alle festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,25 mm Maschenweite getrieben. Der Mannit und die Lactose werden gemischt, unter Hinzufügen von Gelatinelösung granuliert, durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite getrieben, bei 50° getrocknet und nochmals durch ein Sieb mit 1,7 mm Maschenweite getrieben. Der Wirkstoff, das Glycin und das Saccharin werden sorgfältig vermischt, der Mannit, das Lactosegranulat, die Stearinsäure und das Talkum

hinzugegeben, das Ganze gründlich vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchrille auf der Oberseite verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend jeweils 30 mg einer anderen der in den Beispielen 1-6 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 9: Tabletten, enthaltend 100 mg Wirkstoff, z.B. 1-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz, z.B. das Dinitriumsalz davon, können folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

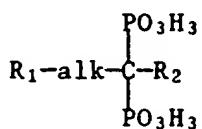
Wirkstoff	100,0 g
Lactose	248,5 g
Maisstärke	17,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	15,0 g
Magnesiumstearat	4,0 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung: Die festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden Wirkstoff, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke innig vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Kleister wird zu den pulverförmigen Substanzen hinzugefügt, das Ganze vermischt und granuliert, erforderlichenfalls unter Zugabe von Wasser. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchkerbe auf der Oberseite verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend 100 mg einer anderen Verbindung der Formel I gemäss den Beispielen 1-6 hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Patentansprüche

1. Substituierte Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren der Formel



worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-substituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten gegebenenfalls benzo- oder cyclohexenokondensierten 5-gliedrigen, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2-N-Atome sowie 1 O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest darstellt, alk Niederalkylen bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenyl, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-mono- oder disubstituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten Imidazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrazolyl-, 2H-1,2,3- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Benzoxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl-, Benzthiazolyl- oder Thiadiazolylrest bedeutet, alk Niederalkylen bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihre Salze.

3. Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Hydroxy, Di-C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylthio und/oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 C- mono- oder di-substituierten und/oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl N-substituierten Imidazolyl-, 4H-1,2,4-Triazolyl-, Thiazolyl- oder Benzimidazolylrest bedeutet, C₁-C₄-Alkylen darstellt und R₂ Hydroxy, Wasserstoff oder Amino bedeutet, und ihre Salze.

4. 2-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.

5. 1-Amino-2-(benzimidazol-2-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.

6. 2-(2-Benzimidazolyl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.

7. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-bisphonsäure oder 2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder jeweils ein Salz davon.

8. 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure oder 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure oder jeweils ein Salz davon.

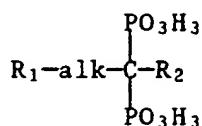
9. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder 2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder jeweils ein Salz davon.

10. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-9 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

11. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-9 als den Calciumstoffwechsel regulierendes und /oder antiarthritisches Mittel.

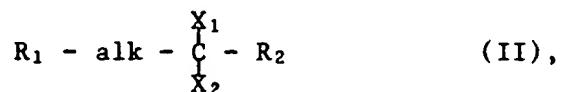
12. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-11 neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

13. Verfahren zur Herstellung von Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren der Formel



worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-substituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten gegebenenfalls benzo- oder cyclohexenokondensierten 5-gliedrigen, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2-N-Atome sowie 1 O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest darstellt, alk Niederalkylen bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



worin X_1 eine funktionell abgewandelte und X_2 eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X_1 und gegebenenfalls X_2 in die freie Phosphonogruppe überführt oder

b) eine Verbindung der Formel



worin X_3 Carboxy oder Cyano bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umsetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel IV, worin X_3 Cyano ist, Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R_2 Amino ist, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindungen ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

15. Das Verfahren der Beispiele 1 bis 6.

16. Die im Verfahren gemäß einem der Ansprüche 13-15 verwendeten neuen Ausgangsstoffe, gebildeten neuen Zwischenprodukte und erhältlichen neuen Endstoffe.

17. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1-11 zur Behandlung von Calcium-Stoffwechselerkrankungen.

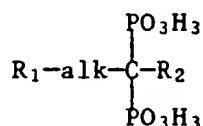
18. Verfahren zur Behandlung von Calcium-Stoffwechselerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1-11 oder ein pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 12 verabreicht.

4-16180

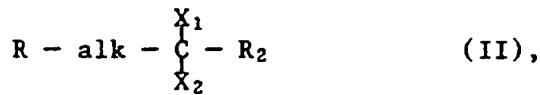
Neue substituierte Alkandiphosphonsäuren

Zusammenfassung

Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren der Formel



worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-substituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl N-substituiertes gegebenenfalls benzo- oder cyclohexenokondensierten 5-gliedrigen, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2-N-Atome sowie 1 O-oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest darstellt, alk Niederalkylen bedeutet und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihre Salze haben regelnde Eigenschaften auf den Calciumstoffwechsel und können als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden können, verwendet werden. Sie werden beispielsweise hergestellt, indem man in einer Verbindung der Formel



worin X_1 eine funktionell abgewandelte und X_2 eine freie oder
funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X_1 und gegebe-
nenfalls X_2 in die freie Phosphonogruppe überführt.